

Aspecte fiziopatologice și tratamentul în bronșiectazii

Adina M. Turcanu, T. Mihăescu

Spitalul Clinic de Pneumologie Iași

REZUMAT

Bronșiectaziile reprezintă o patologie bronhopulmonară complexă. Bronșiectaziile au ca substrat modificări morfopatologice importante ale pereților și lumenelor bronhiilor ceea ce determină infecții pulmonare recurente cu o diversitate de germeni. Episoadele infecțioase repetate sunt asociate cu o colonizare cronică a tractului respirator cu anumite microorganisme patogene și au un rol important în întreținerea sindromului inflamator cronic bronhopulmonar și în declinul funcției pulmonare. Această inflamație cronică este obiectivată printr-o serie de modificări fiziopatologice (creșterea numărului de neutrofile, macrofage, modificări ale expresiei citokinelor pro-inflamatoare și ale moleculelor de adeziune etc.). Principalul tratament al bronșiectaziilor suprainfectate microbial este cel antibiotic, urmat de tratamentul antiinflamator și de cel adjuvant. Folosirea macrolidelor în schemele de terapie de lungă durată a confirmat deopotrivă rolul antibiotic și rolul antiinflamator al acestora, iar asocierea cu alte medicații antiinflamatoare poate îmbunătăți semnificativ statusul pacientului.

Cuvinte cheie: bronșiectazii, tratament, antibiotice

ABSTRACT

Pathophysiology and treatment of bronchiectasis

Bronchiectasis is a complex pathology which consists of some important morphopathological changes in the lumen of the bronchi that consecutively determines recurrent pulmonary infections with a diversity of germs. The repeated episodes of infection are associated with chronic colonization of the respiratory system with certain pathogen microorganisms and play an important role in the maintenance of the chronic inflammatory syndrome, as well as the decline of the pulmonary function. This chronic inflammation is represented by a series of fisiopathological changes (the raised number of neutrophils, macrophages, alteration in the expression of pro-inflammatory cytokine and adhesion molecules). The first hand treatment of patients with infected bronchiectasis is the antibiotic treatment, followed by anti-inflammatory treatment and adjuvant therapy. The use of macrolides in the long term treatment schemes has confirmed their role in the reduction of the chronic inflammatory syndrome associated with this disease, moreover its association with the anti-inflammatory medication has significantly improve the patient's health status.

Key words: bronchiectasis, treatment, antibiotics.

Bronșiectaziile reprezintă o patologie bronhopulmonară importantă care necesită o atenție deosebită pentru diagnostic și tratament.

Bronșiectaziile se definesc anatomic ca dilatații anormale și definitive ale lumenelor bronhiilor de diverse calibre (în special cele medii). Ele pot fi localizate strict la nivelul unui lob/segment pulmonar dar și difuz. Afectarea arborelui bronșic are ca substrat modificări patologice importante reprezentate în principal de alterarea componentelor elastică și musculară a peretelui bronșic, secundară inflamației cronice și altor factori endogeni și exogeni¹. Alte leziuni sunt edemul, ulcerarea mucoasei, distrugerea epiteliului cilindric ciliat și transformarea malpighiană (scăderea clearance-ului mucociliar), infiltrate în submucoasă, neovascularizație bronșică arterială, iar în faze avansate proliferări fibroase parietale. Consecutiv acestor modificări va apărea un cerc vicios: staza secrețiilor bronșice, infecții pulmonare recurente cu agravarea și întreținerea inflamației.

Incidența și prevalența bronșiectaziilor sunt încă incomplet cunoscute datorită vicilor de declarare (se declară altă boală ca fiind principală) dar și datorită lipsei confirmării diagnosticului (pentru certitudine este necesar examenul computer-tomograf). Mortalitatea și morbiditatea prin această afecțiune

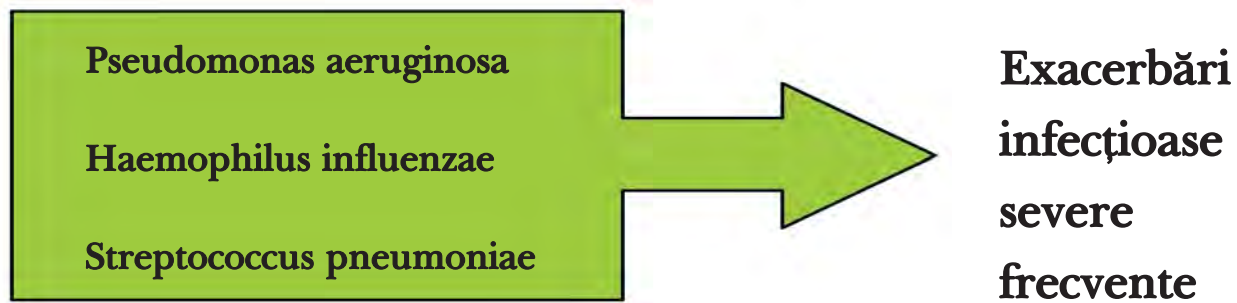
variază în funcție de numeroși factori^{1,2}: nivelul de utilizare al antibioticelor, efectuarea imunizărilor, profilaxia infecțiilor, vârstă, zone geografice, condiții socio-economice.

Cauzele bronșiectaziilor pot fi ereditare, congenitale sau datorate unor infecții recurente, fibroze pulmonare, obstrucții bronșice, afecțiuni autoimune etc. Cunoașterea altor afecțiuni pulmonare asociate la pacienții cu bronșiectazii este foarte importantă întrucât poate influența semnificativ evoluția stării de sănătate. De multe ori severitatea unor exacerbări infecțioase este determinată și de prezența comorbidităților sau de boala de bază (astm, fibroză chistică etc.)³.

Pacienții cu bronșiectazii prezintă exacerbări infecțioase asociate uneori cu fenomene de insuficiență respiratorie (prognostic rezervat) care necesită internări prelungite și repetate și tratament antibiotic specific. Un alt aspect important de care trebuie ținut cont în tratamentul acestei patologii este caracterul invalidant al bolii cu efecte notabile asupra calității vieții⁴. Costurile îngrijirii unui bolnav cu această afecțiune sunt ridicate și solicită specialiști bine pregătiți.

Exacerbările infecțioase la pacienții cu bronșiectazii pot avea un prognostic negativ ce impune un diagnostic și un tratament precoce. Tratamentul antibiotic efectuat precoce, empiric inițial, ulterior reajustat după antibiogramă a modificat în mare

Figura 1. Germenii cel mai frecvent asociați cu exacerbări severe la pacienții cu bronșiectazii



măsură prognosticul exacerbărilor și durata supraviețuirii la pacienții cu bronșiectazii.

Datorită corelațiilor care se fac la pacienții cu bronșiectazii cu anumiți germeni – *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* – frecvent izolați din spută, s-au putut identifica anumite caracteristici în ceea ce privește simptomatologia și răspunsul particular la tratament (Figura 1).

Studiile de specialitate abundă în analiza terapierilor antibiotice cu rol curativ sau chiar profilactic (la pacienții cu colonizare bacteriană) pentru optimizarea răspunsului la tratament, reducerea exacerbărilor, reducerea duratei spitalizărilor, îmbunătățirea calității vieții bolnavului.

Analiza literaturii de specialitate din ultimii anii indică un interes mai mare al cercetătorilor în privința diagnosticului și tratamentului pacienților cu bronșiectazii care dezvoltă exacerbări infecțioase. Până în prezent nici un tratament cunoscut (bronhodilatatoare, steroizi orali sau inhalatori, oxigenoterapia, mucoliticele sau chiar antibioticele) nu a dovedit un efect semnificativ asupra ratei de scădere a VEMS. Factorii ce determină progresia bolii în bronșiectazii (în afara mucoviscidozei) sunt: colonizarea cronică cu *Pseudomonas*, exacerbările severe și frecvente, inflamația sistemică⁵.

Direcțiile de cercetare vizează preponderent episodul infecțios al exacerbărilor și statusul de colonizare cronică a tractului respirator cu diverși patogeni.

În funcție de germenii identificați în sputa pacientului, cercetătorii au putut evidenția semne particulare și răspunsuri individualizate la terapie. Una din cele mai frecvente bacterii responsabile de exacerbările infecțioase din bronșiectazii este reprezentată de *Pseudomonas aeruginosa* care este considerat un marker al severității bolii^{6,7}. Acest patogen este asociat cu o producție crescută de spută, obstrucție bronșică importantă, episoade severe de infecții și o scădere semnificativă a calității vieții, putând fi rareori eradicat din tractul respirator la pacienții cu bronșiectazii.

Alături de alt germen frecvent identificat (*Haemophilus influenzae*), *Pseudomonas aeruginosa* stimulează atât răspunsul mediat inflamator cât și pe cel neutrofilic. Studii recente au demonstrat posibilitatea ca inflamația determinată de infecția cu *Haemophilus influenzae* să reprezinte un factor adjuvant important în colonizarea cronică a tractului aerian inferior cu *Pseudomonas aeruginosa*^{8,9}. Totodată, există cercetări care au evidențiat faptul că acest microorganism influențează activitatea cililor în sensul reducerii mișcării acestora cu dischinezie și modifică epiteliul respirator. Datorită endotoxinei secretate de *Haemophilus influenzae* au loc numeroase

procese biochimice care determină eliberarea de citokine pro-inflamatoare.

Există studii care evidențiază faptul că eritromicina ar putea avea în acest caz pe lângă efectul antiinfecțios și un efect antiinflamator, contribuind la diminuarea producerii markerilor inflamatori și favorizarea refacerii epiteliale.

Tratamentul specific al episoadelor infecțioase ale bronșiectaziilor cu *Pseudomonas aeruginosa* implică administrarea antibioticelor în funcție de severitate. Tratamentul este bine desemnat de către ghidurile ERS-ATS^{10,11,12,13}.

Antibioticoterapia orală de elecție este reprezentată de fluoroquinolone. O particularitate a terapiei este posibilitatea apariției rezistenței la aceste antibiotice după unul sau două cicluri de terapie, lucru extrem de important în contextul episoadelor infecțioase repetate cu acest germen.

Pornind de la faptul că există pacienți al căror tract respirator este colonizat cronic cu *Pseudomonas aeruginosa* s-au efectuat studii în care s-au administrat pe termen lung diverși agenți antibacterieni. Un exemplu¹⁴ este cel al macrolidului eritromicină în doză de 500 mg de două ori pe zi care pare a îmbunătăți calitatea vieții pacientului prin reducerea cantității de spută și/sau îmbunătățirea funcției pulmonare.

În cadrul altei cercetări clinice recente¹⁵ s-a folosit Tobramicina 300mg administrată sub formă de aerosoli, de două ori pe zi timp de mai multe săptămâni. Rezultatele au fost încurajatoare deoarece s-a înregistrat scăderea semnificativă a numărului de unități formatoare de colonii din sputa pacientului, fără însă a se depista o îmbunătățire a funcției pulmonare. Administrarea Gentamicinei sub formă de aerosoli, pe o perioadă scurtă (trei zile), a determinat rezultate importante în răspunsul neutrofilic, cantitatea produsă de spută și funcția pulmonară.

Studiul lui McCoy din 2008, privind tratamentul cu Aztreonam inhalator 75 mg 3x/zi 1 lună, a demonstrat ameliorarea VEMS-ului și a calității vieții la pacienții cu mucoviscidoză. Preparatul inhalator a primit aprobarea de la FDA în tratamentul pacienților cu mucoviscidoză și colonizare cronică cu *Pseudomonas*¹⁶.

Terapia de lungă durată cu macrolide este considerată benefică de autorii diverselor studii^{14,17}. S-a remarcat faptul că acești agenți antimicrobieni au proprietăți antiinflamatoare și imunomodulatoare, îmbunătățind calitatea vieții pacientului.

Roxithromicina, macrolid cu acțiune considerată superioară eritromicinei din punctul de vedere al efectului antiinflamator, a fost cercetată în cadrul unui studiu clinic dublu-orb timp de 12 săptămâni, cu analiza activității sale asupra hiperreactivității bronșice întâlnite în bronșiectazii¹⁸.

Tabelul I.

Mediatori pro-inflamatori și molecule de adeziune implicate în scăderea efectului anti-inflamator și a cantității de neutrofile de la nivelul tractului respirator.

| Mediatorii pro-inflamatorii | Moleculele de adeziune |
|-----------------------------|---------------------------|
| Leucotrienele B4 | selectine |
| IL 8 | integrine CD11/CD18 |
| TNF alfa | familia imunoglobulinelor |
| IL 1 beta | VCAM-1 |
| | CD47 |
| | ICAM-1 |

Rezultatele au fost însă incerte și efectul antiinflamator a putut fi doar parțial demonstrat.

Migrarea transepitelială a neutrofilelor din compartimentul vascular la nivelul locului inflamației este un proces complex care include mecanisme specifice. Este demonstrat^{19,20,21} că neutrofilele din lavajul bronho-alveolar sunt mult crescute la pacienții cu bronșiectazii suprainfectate, dar valori anormal de ridicate există și la cei cu bronșiectazii aparent sterile. Astfel, reducerea expresiei citokinelor pro-inflamatoare (leucotrienele B4, IL8, TNF-alfa, IL1beta) și a moleculelor de adeziune (selectine, integrine CD11/CD18, familia imunoglobulinelor, ICAM-1, VCAM-1, CD47) determină scăderea secreției de mucus și efect antiinflamator și diminuarea acumulării neutrofilelor la nivelul tractului respirator (Tabelul I). Acest efect constatat la pacienții care au primit macrolide pe o perioadă de timp îndelungată și determinată, necesită confirmare prin studii viitoare pe un număr mai mare de subiecți.

Funcția macrofagelor este bine cunoscută în cadrul răspunsului inflamator localizat la nivelul mucoasei. Acestea sunt răspunzătoare de eliberarea de endotelină 1, TNF alfa, enzime elastolitice etc. Acești mediatorii ai inflamației joacă un rol important în creșterea influxului de neutrofile la nivelul căilor aeriene inferioare, potențând astfel inflamația. Studii clinice^{19,20} au demonstrat existența limfocitelor T la nivelul «lamina propria» și în epiteliu. Cercetări recente au arătat că în inflamația de la nivelul aparatului respirator cresc eozinofilele G2 și pot predomina alternativ celulele CD4+ sau CD8+, neputându-se încă preciza mecanismul de alternare.

Ținând cont de corelația importantă dintre infecție și inflamație, tratamentul antiinflamator are un loc important în terapia bronșiectaziilor²². Medicația principală este reprezentată de corticoizii inhalatorii. Aceștia au un rol complex în scăderea inflamației. Printre mecanismele cunoscute se numără creșterea sintezei de lipocortină-1, SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor), antagonistul receptorului IL-1 și scăderea sintezei de citokine proinflamatorii.

Efectul antiinflamator al indometacinei asupra neutrofilelor a făcut obiectul unor studii recente²³. Astfel, s-a observat o scădere ușoară a mediatorilor inflamației în spută la pacienții care au primit tratament cu indometacin și un efect important în funcția neutrofilelor.

Terapia antiinflamatoare este considerată importantă în tratamentul pacienților cu bronșiectazii prin limitarea efec-

telor negative asupra funcției pulmonare. Aceste mecanisme au la bază inhibarea migrării neutrofilelor, a agregării celulare, a generării de anion superoxid, a degranulării etc.^{24,25,26}.

Tratamentul antibiotic corect inițiat precoce este important prin răspunsul antiinflamator și imunomodulator indus. Anumite cercetări din domeniu au evidențiat faptul că o creștere a numărului de neutrofile duce la mutații ale *Pseudomonas aeruginosa* cu dezvoltarea rezistenței la antibiotice și toleranță la radicalii toxici ai oxigenului. În consecință, pacienții vor prezenta un important răspuns inflamator persistent însoțit de valori crescute ale neutrofilelor^{7,8}.

Identificarea în spută a diferiților agenți patogeni impune tratament antibiotic caracteristic în funcție de antibiogramă. Astfel, pentru *Pseudomonas aeruginosa*, variantele frecvent utilizate și demonstrate a fi eficiente în tratarea episoadelor acute infecțioase sunt: ciprofloxacina oral/i.v., peniciline anti-*pseudomonas* IV (piperacilina, ticarcilina), cefalosporine de generația 3 și 4 i.v. (ceftazidim), tobramicina inhalator. În cazul identificării *Haemophilus influenzae* se vor administra amoxicilină/clavulanat sau cefalosporine de generația 3 sau 4, trimetoprim+sulfametoxazol, fluoroquinolone. Infecțiile cu micobacterii atipice de tipul complexului *M. avium-intracellulare* impune tratament cu claritromicină, etambutol, rifampicină^{15,27,28,29}.

Tratamentul este inițial empiric (pentru a evita agravarea) ulterior ajustat după antibiogramă.

Cu toate că există studii referitoare la terapia antibiotică de lungă durată (cel puțin patru săptămâni) la pacienții cu bronșiectazii confirmate suprainfectate, nu se cunosc încă în totalitate beneficiile pe termen lung, fiind astfel necesare studii suplimentare care să decidă alternativele terapeutice optime³⁰.

Bibliografie

- King PT. The pathophysiology of bronchiectasis., *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:411-9. Epub 2009 Nov 29.
- Masters NJ. Bronchiectasis. Prevalence in general practice., *BMJ.* 2010 Aug 4;341:c4163. doi: 10.1136/bmj.c4163.
- Ip MS, So SY, Lam WK, Yam L, and Liang E, High prevalence of asthma in patients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J.* 1992 5:418-423.
- Courtney JM, Kelly MG, Watt A, Garske L, Bradley J, Ennis M, Elborn JS., Quality of life and inflammation in exacerbations of bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2008;5(3):161-8.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis, *Chest.* 2007 Nov;132(5):1565-72.
- Davies G, Wells A U, Doffman S, Watanabe S, and Wilson R, The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2006 28:974-979.
- Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, and Woodhead MA, Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*, *Eur Respir J.* 1996 9:1601-1604.
- Tsang KW, Rutman A, Tanaka E, Lund V, Dewar A, Cole PJ, and Wilson R, Interaction of *Pseudomonas aeruginosa* with human respiratory mucosa in vitro. *Eur Respir J.* 1994 7:1746-1753.
- Valderrey AD, Pozuelo MJ, Jiménez PA, Maciá MD, Oliver A, Rotger R., Chronic colonization by *Pseudomonas aeruginosa* of patients with obstructive lung diseases: cystic fibrosis, bronchiectasis, and chronic obstructive pulmonary disease., *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Sep;68(1):20-7.
- Woodhead M, Francesco Blasi, Santiago Ewig - Guidelines for the management of Adult Lower respiratory tract infections and al/ *European Respiratory Journal*, 2005.
- Donald E. Craven, - 2005 IDSA/ATS hospital-acquired pneumonia guidelines: new principles for improving management.
- Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT - Assessing response to treat-

- ment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2009 33:312-318.
13. Mark L. Metersky - New treatment options for bronchiectasis - Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, *Ther Adv Respir Dis*. (2010) 0(0) 17.
 14. Kanoh S, Rubin BK., Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications., *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):590-615.
 15. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C., Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation., *Adv Ther*. 2008 Oct;25(10):1019-30.
 16. Mc Coy et al - *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 921 – 928.
 17. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group., British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis., *Thorax*. 2010 Jul;65 Suppl 1:i1-58.
 18. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, and Chae JH, Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 1997 10:994-999.
 19. Fuschillo S, De Felice A, and Balzano G, Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008 31:396-406.
 20. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Ho JC, Shum I, Ooi GC, Leung R, and Tsang KW, Endothelin-1 in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 2000 16:146-149.
 21. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Leung RY, Ho JC, Shum IH, Ooi GC, Ip MS, and KW Tsang, Up-regulation of circulating adhesion molecules in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2000 16:691-696.
 22. Stockley RA. Bronchiectasis—new therapeutic approaches based on pathogenesis. *Clin Chest Med*. 1987 Sep;8(3):481-94.
 23. Llewellyn-Jones CG, Johnson MM, Mitchell JL, Pye A, Okafor VC, Hill SL, and Stockley RA, In vivo study of indomethacin in bronchiectasis: effect on neutrophil function and lung secretion. *Eur Respir J* 1995 8:1479-1487.
 24. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, and Wilson R, Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1998 12:820-824.
 25. Parameswaran K, Pizzichini MM, Li D, Pizzichini E, Jeffery PK, and Hargreave FE, Serial sputum cell counts in the management of chronic air-flow limitation. *Eur Respir J*. 1998 11:1405-1408.
 26. Pereira AC, Kokron CM, Romagnolo BM, Yagi CS, Saldiva PH, Lorenzi Filho G, Negri EM., Analysis of the sputum and inflammatory alterations of the airways in patients with common variable immunodeficiency and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(12):1155-60.
 27. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, and Verheij TJM, Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005 26:1138-1180.
 28. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, Ooi GC, Amitani R, and Tanaka E, A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1999 13:361-364.
 29. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, and Hill AT, Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2009 33:312-318.
 30. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, and Wilson R, Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival, *Eur Respir J*. 2009 34:843-849.
 31. Martínez García MA, Máiz Carro L, de Gracia Roldán J., Bronchiectasis treatment in adults, *Med Clin (Barc)*. 2009 Sep 26;133(11):433-40. Epub 2009 Apr 9.
 32. Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB., Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;4:54.